

Aus dem pharmakologischen Laboratorium der Sandoz-AG., Basel.

Experimentelle Untersuchungen über die cardiale Wirkung hydrierter Mutterkornalkaloide.

Von

E. ROTHLIN und A. CERLETTI*.

Mit 7 Textabbildungen.

(Eingegangen am 16. Juni 1953.)

Die hydrierten Alkaloide des Mutterkorns haben sich als Substanzen mit komplexer Wirksamkeit auf den Kreislaufapparat erwiesen, indem sie peripher als spezifische Antagonisten adrenergischer Funktionen wirken, gleichzeitig aber auch durch Vermittlung des Zentralnervensystems Herz und Gefäße beeinflussen. Die am Gefäßsystem sich äussernden Effekte der hydrierten Mutterkornalkaloide sind bezüglich ihres Wirkungsmechanismus eingehend untersucht worden (ROTHLIN u. CERLETTI 1949). Dies gilt jedoch nicht in gleichem Maße für die Wirkungen dieser Pharmaka auf das Herz. Obwohl weder die genuinen noch die hydrierten Mutterkornalkaloide als spezifisch kardioaktive Substanzen zu bezeichnen sind, üben sie doch teils direkt, teils indirekt faßbare Wirkungen auf die Funktionsweise des Herzens aus. Die folgenden Ausführungen sollen an Hand konkreter Beispiele aus verschiedenen experimentellen Untersuchungen weitere Hinweise auf diese Frage vermitteln und zum besseren Verständnis des oft falsch interpretierten Wirkungsmodus beitragen. Analog wie bei den vasculären Wirkungen lassen sich auch innerhalb der Reihe kardialer Mutterkorneffekte 2 Hauptgruppen unterscheiden.

Als *unmittelbare* Wirkungen sind alle jene Einflüsse auf das Herz zu verstehen, die im Zusammenhang mit der Verabreichung der Alkaloide zu Änderungen der gerade bestehenden Funktionsweise des Herzens führen. Im Gegensatz hiezu sind als *mittelbare* Wirkungen jene Effekte zu betrachten, die sich erst unter Bedingungen adrenergischer Belastungsversuche manifestieren.

A. Unmittelbare Wirkungen.

1. Herzfrequenz.

Herabsetzung der Frequenz ist wie bei den genuinen, so auch bei den hydrierten Mutterkornalkaloiden wohl die hervorstechendste Herz-

* Herrn Prof. BENNHOLD zum 60. Geburtstag gewidmet.

wirkung (Abb. 1). Da es sich dabei um die Folge einer zentralnervös ausgelösten Änderung des Rhythmus handelt, fehlt diese Wirkung am denervierten Herzen. Immer wieder findet man in der Literatur den Fehlschluß, daß die Mutterkornalkaloide als sympathicolytisch wirksame Pharmaka die Herzfrequenz durch Hemmung acceleratorischer Impulse senken, was jedoch keineswegs zutrifft. Die ganze Klasse der adreno-sympathicolytisch wirksamen Körper (Alkaloid-Adrenolytica, Benzo-

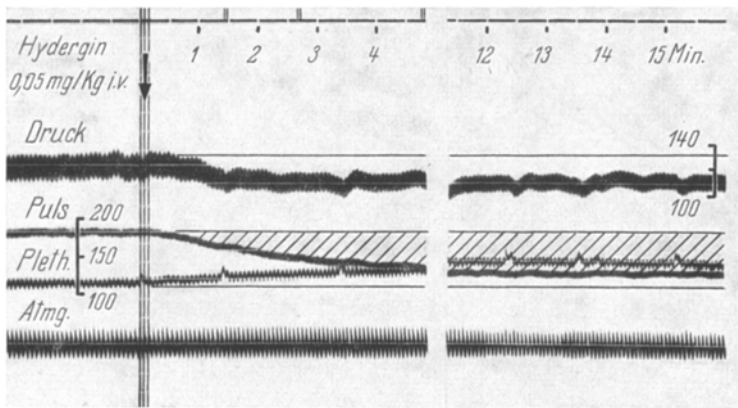


Abb. 1. Katze ♂, 3,4 kg; Chloralose-Urethan-Narkose. Es werden registriert: Carotisdruck, Pulsfrequenz, Plethysmogramm einer Hinterpfote, Atmung. Die Injektion von 0,05 mg/kg Hydergin i. v. ist durch das senkrecht über den Film laufende Signal markiert. Die kontinuierliche Aufzeichnung der Schlagfolge des Herzens erfolgte mit dem von uns früher beschriebenen Frequenzgerät (Cerletti und Mitarbeiter 1951). Bereits 20—25 sec nach Beginn der Hydergininjektion wird das Einsetzen der Pulsverlangsamung meßbar. Innert der folgenden 5 min sinkt die Frequenz rascher und dann nur noch langsam weiter ab, um sich von der 10. bis 12. min an auf ein neues, um rund 50 Schläge pro Minute vermindertes Niveau einzustellen, das 30 min später noch unverändert eingehalten wird. In vielen Fällen dauert die Pulsverlangsamung nach Hydergin bei der Katze mehrere Stunden.

dioxane, Betahaloalkylamine, Imidazolinderivate) ist gerade dadurch charakterisiert, daß sie die kardiale Reaktion gegenüber sympathischen bzw. adrenergischen Stimuli nicht hemmen (siehe unter B).

Die nähere Analyse der Pulsverlangsamung durch Mutterkornalkaloide hat ergeben, daß es hauptsächlich die Wirkung auf das medulläre Herzhemmungszentrum ist, welche durch verstärkten vagalen Einfluß die Schlagfolge des Herzens vermindert. Dieser vagotrope Effekt ist in der Regel stärker als die reflektorischen Impulse aus den pressosensiblen Zonen, welche als Reaktion auf die gleichzeitig ausgelöste Blutdrucksenkung durch die hydrierten Alkaloide zu Herzbeschleunigung führen können. Letzteres ist zum Teil der Fall beim Kaninchen. Während bei anderen Tierarten, aber auch beim Menschen, eine durch Dihydroergotamin oder Hydergin ausgelöste Drucksenkung von mehr oder weniger ausgeprägter Pulsverlangsamung begleitet ist, führen hypotensiv wirksame Dosen hydrierter Alkaloide bei Kaninchen zu vorübergehender

Steigerung der Herzfrequenz. Im Gegensatz zu den hydrierten Alkaloiden löst aber das drucksteigernde Ergotamin auch bei dieser Species eine Bradykardie aus (Abb. 2). Bekanntermaßen ist beim Kaninchen — im Gegensatz zu Katze und Hund — ein nennenswerter vagaler Herztonus kaum vorhanden, und das ist wohl der Grund für die bedeutend schwächere Reaktion des vagalen Herzhemmungszentrums auf Mutterkornalkaloide. Wenn außerdem noch gleichzeitige Blutdrucksenkung eintritt,

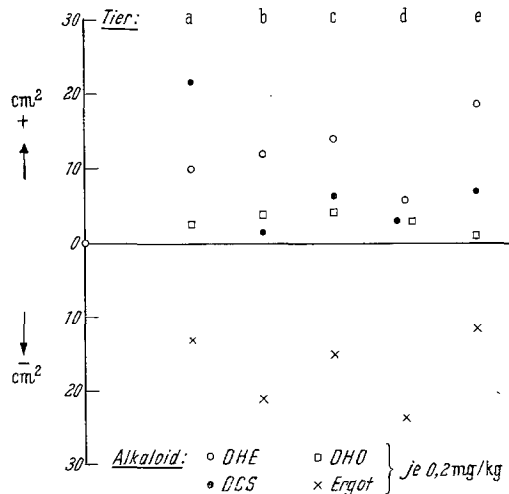


Abb. 2. Wirkung hydrierter Mutterkornalkaloide auf die Herzfrequenz bei 5 nichtnarkotisierten Kaninchen (a-e): Die Frequenz wurde mit Hilfe des Pulszeitschreibers von FLEISCH an einer in eine Hautschlinge verlagerten Carotis kontinuierlich aufgezeichnet (VAN LEERSUM). Die Auswertung erfolgte planimetrisch; in der Abbildung sind die innert der ersten halben Stunde nach der Injektion gefundenen Flächenwerte dargestellt. Im Gegensatz zu Ergotamin führen Dihydroergotamin, -ergocornin und -ergocristin während der Blutdrucksenkung primär zu reflektorischer, mehr oder weniger ausgesprochener Pulsbeschleunigung und erst später, nach Abklingen der akuten Wirkung auf den Druck, kommt es zu Pulsverlangsamung (in der Abbildung nicht mehr dargestellt).

wie das für die hydrierten Alkaloide der Fall ist, so können die durch Pressorezeptorenentlastung reflektorisch ausgelösten acceleratorischen Impulse die Oberhand gewinnen. Das trifft unserer Erfahrung nach vor allem beim nichtnarkotisierten Kaninchen zu. Jedenfalls unterstreicht gerade die Ausnahmestellung dieser Tierspecies die Bedeutung des vagalen Wirkungsmechanismus beim Zustandekommen der Mutterkorn-Bradykardie.

2. Das Verhältnis von Systole- zu Diastole-Dauer.

Im Zusammenhang mit therapeutischen Überlegungen wurde öfters betont, die bremsende Wirkung der hydrierten Mutterkornalkaloide auf den Herzrhythmus beeinflusse in günstiger Weise die Dynamik des Herzens durch Verlängerung der diastolischen Erholungsphase. Unsere Untersuchungen an Hunden mit Hilfe intrakardialer und intraaortaler

Druckmessung, Phono- und Elektrokardiographie haben diese Ansicht eindeutig bestätigt. Wie Abb. 3 zeigt, kommt die Verlängerung des Herzzyklus vor allem der Diastole zugute. Die Pulsverlangsamung nach Hydergin ist dargestellt in Form des RR-Intervalls, das innert 10 min von 300 auf etwas über 500 ms zunimmt, d. h. die Frequenz fällt von rund 200 auf 120 Schläge pro Minute. Zu dieser ca. 200 ms betragenden Verlängerung des Herzzyklus trägt die Systole nur ein Viertel, die Diastole aber drei Viertel bei, indem die Dauer der Diastole von 160 ms auf 310 ms,

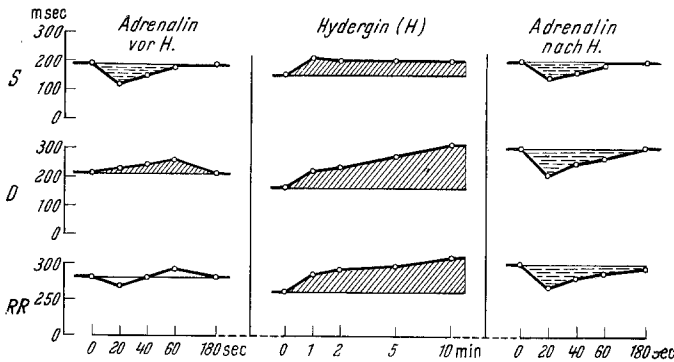


Abb. 3. Es werden dargestellt: die Dauer der Systole (S), der Diastole (D) und des RR-Intervalls in Millisekunden (ms), bzw. die Änderungen dieser Größen unter dem Einfluß von Hydergin und von Adrenalin beim Hund in Nembutalnarkose. Die Ausmessung der einzelnen Phasen des Herzzyklus erfolgte durch gleichzeitige Registrierung von Phono- und Elektrokardiogramm, Aorta- und Ventrikeldruckkurven. Nach 0,1 mg/kg Hydergin i. v. (Bildmitte) nimmt die Herzfrequenz ab, in der Abbildung als Zunahme des RR-Intervalls dargestellt. Die Verlangsamung des Herzschlags kommt vor allem der Diastole zugute, deren Dauer stärker verlängert wird als jene der Systole. Adrenalin wirkt erst nach Hydergin verkürzend auf Systolen- und Diastolendauer, während vorher keine eindeutige Adrenalin tachykardie resultierte und nur die Systole, nicht aber die Diastole, verkürzt wurde.

jene der Systole von 150 ms auf 200 ms zunimmt. Da Hunde in Nembutalnarkose allgemein eine erhöhte Herzfrequenz mit einem Systole/Diastole-Verhältnis von nahezu 1 aufweisen, tritt der günstige Einfluß der Alkaloide auf diesem eher pathologischen Hintergrund besonders gut in Erscheinung.

3. Förderleistung des Herzens.

Die Fähigkeit des Herzmuskels zu mechanischer Arbeitsleistung wird durch die Mutterkornalkaloide, selbst in therapeutisch nie erreichbaren Konzentrationen, keineswegs beeinträchtigt. Unter den Verhältnissen intakter Innervation des Herzens kann es aber trotzdem über den Weg neurogen vegetativer Tonusverschiebung zu Änderungen des Schlag- und Minutenvolumens kommen, die in ihrer Intensität weitgehend von der jeweiligen Ausgangslage abhängen. Bestimmte und auch für den Einzelfall gültige Regeln können in dieser Beziehung nicht aufgestellt werden. Auch im Tierexperiment herrscht im allgemeinen die Tendenz zu leichter Abnahme des Minutenvolumens vor, besonders in Fällen mit

ausgesprochener Frequenzsenkung. Da gleichzeitig das Schlagvolumen, wohl als Folge der längeren diastolischen Füllungsphase und des verminderten Aortendrucks, eher zunimmt, bleibt es aber meist bei kleinen Verschiebungen.

4. *Elektrokardiogramm.*

Geringe Formänderungen des EKG nach Verabreichung hydrierter Mutterkornalkaloide erweisen sich in der Regel als eine weitere Begleiterscheinung des veränderten vegetativen Herztonus. Neben einer Zunahme der T-Amplitude geht dabei oft eine Verkleinerung der P-Zacke einher. Interessante Ergebnisse, aber gleichzeitig auch manche neue und noch unabgeklärte Probleme haben sich aus der Verwendung von Mutterkornalkaloiden bei verschiedenen Arten des Belastungs-EKG ergeben, worauf an dieser Stelle nicht näher eingegangen werden kann, zumal wir vom pharmakologischen Standpunkt aus schon einmal zu diesen Fragen Stellung genommen haben (ROTHLIN u. CERLETTI 1950).

B. *Mittelbare Wirkungen.*

Es wurde bereits einleitend betont, daß sich Wirkungen der hydrierten Alkaloide z. T. erst dann manifestieren, wenn Herz und Kreislauf belastet werden und dabei Veränderungen der Reaktionsweise in Erscheinung treten. In erster Linie geht es dabei um Einflüsse des adrenosympathischen Systems auf das Herz. Prima vista scheint hier ein Widerspruch vorzuliegen, denn es wurde oben behauptet, daß die adrenergischen Funktionen am Herzen sich gegenüber Adreno-Sympathicolytica refraktär verhalten und damit gewissermaßen die Ausnahme zur Regel darstellen. Dieses scheinbare Paradoxon klärt sich bei näherem Zusehen jedoch ohne weiteres auf, wie es die folgenden Ausführungen zeigen.

1. *Herzfrequenz.*

Die klassische direkte Wirkung einer Sympathicusreizung bzw. der sympathischen Überträgerstoffe auf die Frequenz des Herzens ist der sog. positiv chronotrope Effekt, d. h. Beschleunigung des Herzschlags. Als einer der wenigen vegetativen Nerven, deren Bezeichnung auf ihrer Funktion beruht, heißt deshalb der kardiale Sympathicus auch N. accelerans. Es sind heute Stoffe bekannt, namentlich die sekundären Alkaminbasen aus der Klasse der Veratrumalkaloide (Veratramin, Jervin, Veratrosin, Pseudojervin), die in spezifischer Weise sowohl die Wirkung der neurogenen acceleratorischen Impulse am Herzen hemmen, als auch eine durch Adrenalin ausgelöste Tachykardie verhindern oder rückgängig machen (KRAYER). Diese „Antiaccelerantia“ wirken an anderen Funktionen nicht als Adrenalin- oder Sympathicushemmstoffe. Umgekehrt gehören die adrenolytisch hochwirksamen Alkaloide des Mutterkorns nicht zur Gruppe der antiacceleratorisch wirksamen Substanzen. Wenn trotzdem Adrenalinreaktionen der Herzfrequenz durch hydrierte Alkaloide

verändert werden können, so handelt es sich dabei um ganz andere Zusammenhänge. Am intakten Tier reagiert die Herzfrequenz z. B. unter dem Einfluß von Adrenalin sehr häufig nicht im gleichen Sinn wie das am isolierten Herzen der Fall ist. Wohl wirkt das Adrenalin auch unter diesen „natürlicheren“ Bedingungen direkt am Herzen in gleicher Weise wie am isolierten Präparat. Daneben treffen aber jetzt auch andere Impulse das Herz, welche nicht auf einer direkten kardialen Adrenalinwirkung beruhen, sondern reflektorischen Ursprungs sind und in wechselndem Ausmaß die ursprüngliche Adrenalinwirkung modifizieren. Es ist deshalb häufig so, daß nach Adrenalin die durch direkte Wirkung auf den Schrittmacher ausgelöste Pulsbeschleunigung von den eingreifenden Refleximpulsen vagalen Ursprungs völlig überschattet wird. Nach Vorbehandlung mit Mutterkornalkaloiden erweist sich die Ansprechbarkeit derartiger Reflexe infolge der zentralnervös dämpfenden Wirkung der Alkaloide als vermindert, wodurch die genuine Herzwirkung des Adrenalins stärker in Erscheinung treten kann. Phänomenologisch kann dabei geradezu eine „Wirkungsumkehr“ erfolgen, indem die anfänglich bradykarde sich in eine tachykarde Reaktion wandelt (CERLETTI 1946). Mutterkornalkaloide haben in diesem Fall nicht nur keine Hemmung auf die kardiale Adrenalinwirkung ausgeübt, sondern im Gegenteil dieselbe aus der Maskierung durch darübergelagerte indirekte Reflexreaktionen im ursprünglichen Maße wieder hergestellt.

2. *Systole/Diastole-Dauer.*

Die charakteristische Verkürzung der Systolendauer unter dem Einfluß von Adrenalin findet sich auch nach Vorbehandlung mit hydrierten Mutterkornalkaloiden (Abb. 3). Bezüglich der Diastolendauer liegen die Verhältnisse ähnlich wie bei der Frequenzreaktion. Je stärker die vagale Reflexinterferenz in den Ablauf des Geschehens eingreift, um so mehr kommt es unter Adrenalin statt zu Verkürzung zu Verlängerung der Diastolendauer. Analog den oben sub. 1 angeführten Überlegungen ist es verständlich, daß zusammen mit der Aufhebung der Reflexbradykardie durch die Mutterkornalkaloide auch die Verlängerung der diastolischen Pause verschwindet, bzw. je nach Ausmaß der Pulsbeschleunigung eine Verkürzung an ihre Stelle tritt.

3. *Förderleistung.*

Auch die positiv inotrope Wirkung des Adrenalins ist nach Vorbehandlung mit großen Dosen von hydrierten Mutterkornalkaloiden unverändert nachweisbar. Diese Tatsache gilt nicht nur für das isolierte Herz (ROTHLIN 1945), sondern in vollem Umfang auch für die Verhältnisse eines in jeder Beziehung intakten Kreislaufsystems, wie das Abb. 4 ohne weiteres erkennen läßt. Der an den intraventrikulären Druckkurven als inotroper Effekt erkennbare steilere Anstieg unter Adrenalin

findet sich sowohl vor wie nach Hyderginbehandlung, zusammen mit der ebenfalls auf Verstärkung der Kontraktionskraft beruhenden Intensitätssteigerung des ersten Herztons. Das Herz behält also auch unter den Bedingungen einer maximalen Hemmung peripherer adrenergischer Mechanismen die Fähigkeit, jederzeit auf stimulierende Impulse des

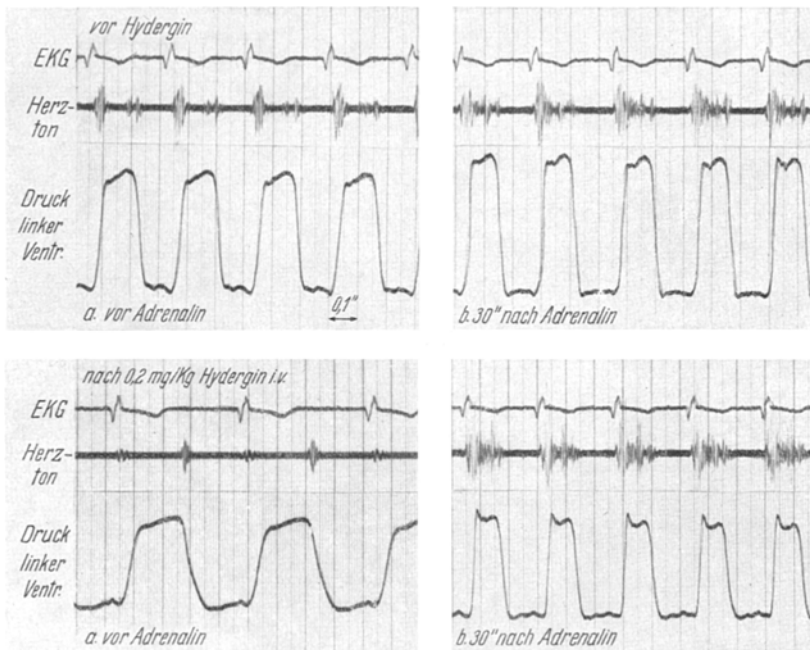


Abb. 4. Hund ♂, 17 kg; Nembutal-Narkose. Refraktäres Verhalten des Herzens gegenüber der adrenolytischen Hyderginwirkung. Sowohl vor Hydergin (oben), als auch nach einer großen Dosis desselben (unten) wirken 20 γ Adrenalin in gleicher Weise positiv inotrop, d. h. leistungssteigernd auf das Herz, wie das im steileren Anstieg des Ventrikeldrucks und in der Zunahme der Herztonamplitude zum Ausdruck kommt. Nach Hydergin ist die Herzfrequenz verlangsamt, die Tonamplitude verkleinert und das systolische Druckmaximum herabgesetzt. Die frequenzsteigernde Wirkung des Adrenalins erweist sich ebensowenig als gehemmt wie die Förderung der Kontraktionskraft durch Adrenalin — im Gegenteil, die veränderte Ausgangslage nach Hydergin hebt die Adrenalineffekte noch kontrastreicher heraus.

adrenosympathischen Systems anzusprechen. Anders ausgedrückt läßt sich sagen, daß selbst hochwirksame Adreno-Sympathicolytica der ergotropen Reaktionsbereitschaft des Herzens keine Grenzen setzen. Es kann füglich bezweifelt werden, ob die therapeutische Auswertung der pharmakodynamischen Sympathicushemmung ohne diese besondere Verhaltensart des Herzens in gleichem Ausmaß, wie das heute der Fall ist, möglich gewesen wäre.

4. Herzvolumen.

Am isolierten Warmblüterherzen, namentlich am Starlingschen Herz-Lungen-Präparat, ergibt die plethysmographische Aufzeichnung des

Herzvolumens stets eine Verkleinerung der systolischen als auch der diastolischen Volumina unter dem Einfluß von Adrenalin. Dies ist jedoch

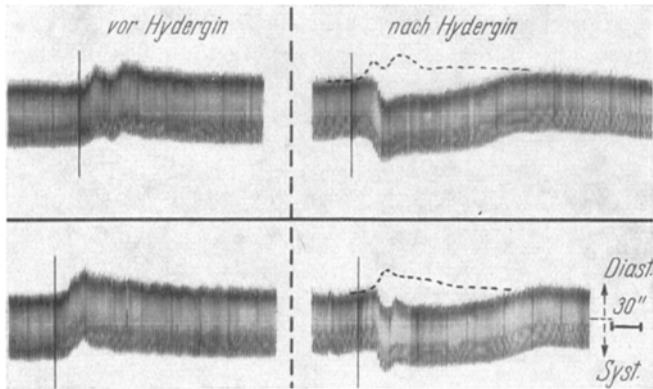


Abb. 5. Wirkung von 20 γ (oben) und 40 γ (unten) Adrenalin auf das Herzvolumen. Die Abbildung zeigt Herzplethysmogramme der Katze und ihre Veränderung unter dem Einfluß von Adrenalin vor und nach i. v. Verabreichung von 10 γ /kg Hydergin. Registrierung mit Hilfe eines HENDERSONSchen Kardiometers, in welches das Herz bis zur Vorhof/Kammergrenze eingeschoben wird, so daß nur die Volumänderung der beiden Ventrikel erfaßt wird. Das Kardiometer ist luftdicht an einen Dehnungsmesser vom Typ „Statham“ (No. P₂₃B) angeschlossen. Die Fußpunkte der Kurve entsprechen dem systolischen, die Scheitelpunkte dem diastolischen Ventrikelvolumen. Vor Hydergin nimmt das Herzvolumen sowohl nach 20 γ als auch nach 40 γ Adrenalin zu, während nach Hydergin eine Abnahme resultiert. Die ursprüngliche Reaktion ist gestrichelt in die nach Hydergin aufgenommenen Kurven eingezeichnet.

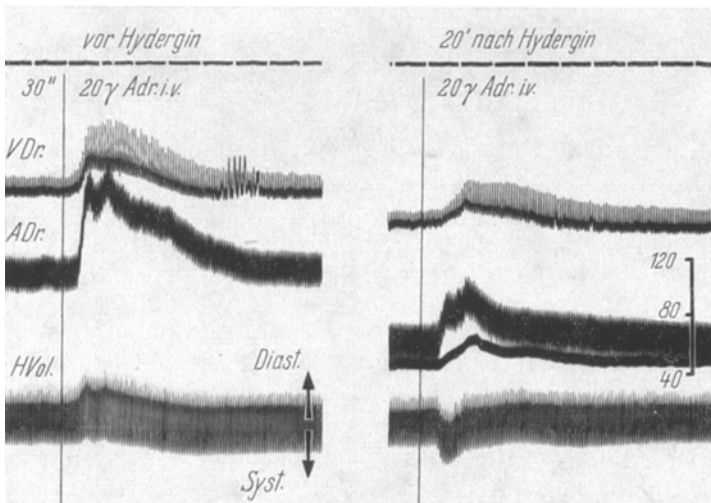


Abb. 6. Registrierung von Venendruck (VDr.), Arteriendruck (ADr.) und Herzvolumen (HVVol.) bei der Katze in Urethan-Chloralose-Narkose. 20 γ Adrenalin führen bei steil ansteigendem arteriellen Druck zu Vergrößerung des Herzens. Nach Vorbehandlung mit 10 γ /kg Hydergin i. v. ist sowohl der Ausgangswert des Blutdrucks bei der nachfolgenden Adrenalininjektion erniedrigt, als auch der adrenalinbedingte Druckanstieg vermindert. Dadurch wird das Herz weniger belastet und Adrenalin vermag eine Verkleinerung des Herzvolumens herbeizuführen.

unter den Bedingungen eines intakten Kreislaufsystems keineswegs regelmäßig der Fall. Kardiometrische Untersuchungen, die wir an Katzen und Hunden durchgeführt haben, zeigten alle Übergänge von z. T. nur systolischer Volumenabnahme bei gleichbleibendem diastolischen Volumen bis zu systolischer und diastolischer Volumzunahme. Überraschend war vor allem dieser letztere Befund und noch mehr die Tatsache, daß auch in solchen Fällen eine Gesamtverkleinerung des Herzens unter Adrenalin erfolgte, sobald hydrierte Mutterkornalkaloide verabreicht worden waren (Abb. 5). Auch hier kommt es zu einer „Umkehr“ der Adrenalinwirkung, die nichts zu tun hat mit einem adrenolytischen Effekt am Herzen. In Tat und Wahrheit ist der Adrenalineffekt schon vor der Anwendung der Alkaloide „umgekehrt“ als er gemäß klassischer Herzwirkung des Adrenalins sein sollte. Die Ursache dafür liegt wohl in der gleichzeitigen Steigerung des Auswurfswiderstandes, wie es in der Blutdruckkurve als steiler Anstieg zur Darstellung kommt. Nach der Vorbehandlung mit hydrierten Alkaloiden fällt diese Widerstandserhöhung in der Peripherie jedoch weitgehend weg, so daß keine tonogene Herzdilatation der volumverkleinernden Adrenalinwirkung im Wege steht (Abb. 6).

5. Adrenalinbedingte Rhythmusstörungen.

Intravenöse Adrenalininjektionen führen unter besonderen Bedingungen, wie z. B. Cyclopropan- oder Chloroformnarkose usw., fast regelmäßig zu schweren Reizbildungsstörungen am Herzen. In manchen Fällen ist das aber auf Grund besonderer individueller Empfindlichkeit auch ohne derartige disponierende Faktoren möglich. Nach Vorbehandlung mit hydrierten Alkaloiden treten solche Adrenalinektopien weder spontan noch nach zusätzlicher Belastung (z. B. mit Chloroform) auf (ROTHLIN u. CERLETTI 1949/50). Eine stark erhöhte Tendenz zu ventrikulärer Extrasystolie und ventrikulärer Tachykardie unter dem Einfluß von Adrenalin besteht auch nach Vorbehandlung mit größeren Dosen gewisser Veratrumalkaloide, namentlich den hypotensiv stark wirkenden wie Germitrin, Germitetrin, Protoveratrin usw. Auch in diesem Falle üben die hydrierten Alkaloide des Mutterkorns regelmäßig eine Schutzwirkung aus, ohne dabei die übrigen Eigenschaften der entsprechenden Veratrumalkaloide irgendwie zu beeinträchtigen. Am isolierten Herzen kommen solche adrenalinbedingte Rhythmusstörungen viel seltener vor, woraus sich der Hinweis ergibt, daß in ihrer Genese auch extrakardiale Faktoren mitwirken. Die Schutzwirkung der hydrierten Alkaloide gegenüber ektopischen Reizbildungsstörungen ist daher offenbar komplexer Art, wobei neben verstärkter vagotoner Ausgangslage, Reflexdämpfung, Hemmung der Adrenalin-Vasokonstriktion usw. auch eine direkte Wirkung auf den Herzmuskel, vorab im Sinne einer Beeinflussung der Reizschwelle, mitspielen kann.

Es lag nicht in der Absicht der vorliegenden Ausführungen, eine erschöpfende Darstellung aller in Frage kommenden Probleme zu geben.

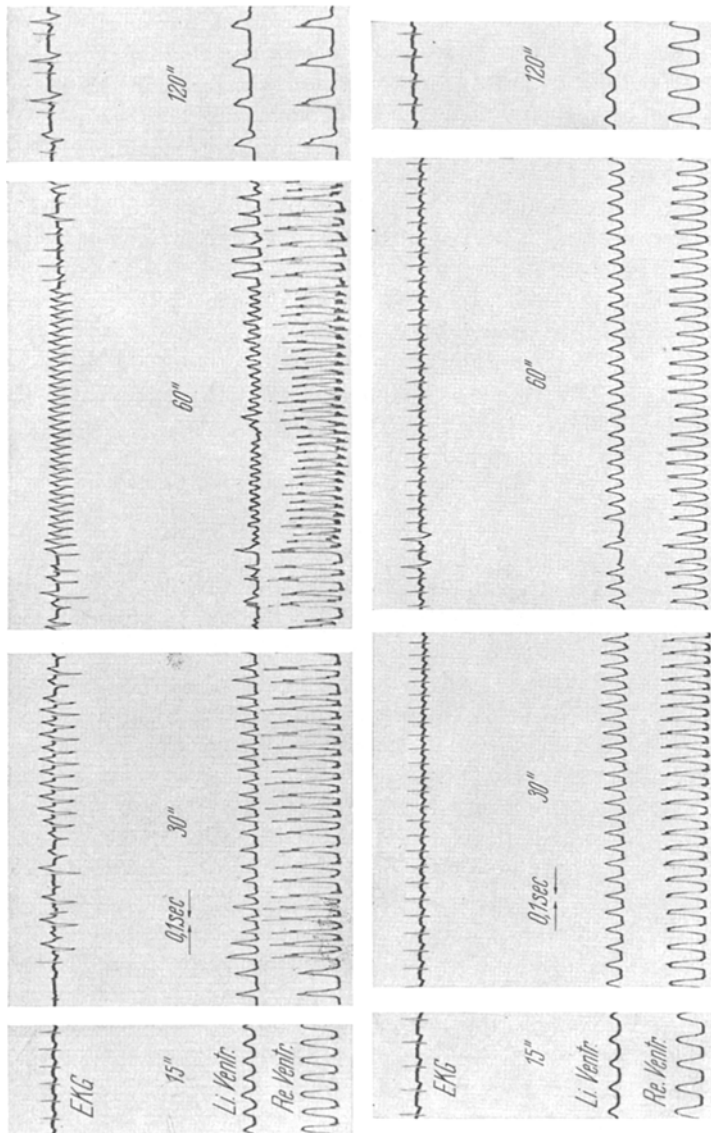


Abb. 7. Hund $\varnothing$, 22 kg, Nembutal-Narkose. Registrierung von EKG sowie Druck im rechten und linken Ventrikel. Die Abb. illustriert die Hemmung adrenalinbedingter Rhythmusstörungen durch Hydralgin am Chloroform-sensibilisierten Tier. Obere Bildhälfte: Wirkung von 9 γ /kg Adrenalin i. v. vor Hydralgin; untere Bildhälfte: Wirkung von 9 γ /kg Adrenalin i. v. 15 min nach 0.1 mg/kg Hydralgin i. v. Adrenalin führt vor der Hydralginverabreichung zu gehäuften Extrasystolen und Phasen ventrikulärer Tachykardie, die jederzeit in tödliches Kammerflimmern übergehen können. Nach Hydralginvorbehandlung wird die gleiche Adrenalinintoxikation trotz vorangegangener Chloroformsensibilisierung praktisch ungestört toleriert.

Gewisse Beobachtungen bedürfen noch weiterer Abklärung, sowohl im akuten als auch im chronischen Versuch. Aber schon das heutige Tatsachenmaterial berechtigt zu einigen *Schlußfolgerungen*:

a) Die hydrierten Alkaloide des Mutterkorns wirken auf die Funktionsweise des Herzens nicht nach Maßgabe ihrer adrenosympathicolytischen Eigenschaften, da das Herz sich denselben gegenüber refraktär verhält.

b) Die trotzdem erfolgende Beeinflussung der Herzdynamik ist das Resultat anderer Wirkungsmechanismen, wobei hauptsächlich zentralnervöse Förderung des Herzhemmungstonus, so wie Reflexdämpfung eine Rolle spielen.

c) Die Effekte hydrierter Mutterkornalkaloide in der Kreislauf-peripherie führen außerdem zu hämodynamischen Rückwirkungen auf das Herz, wodurch Änderungen im funktionellen Verhalten möglich sind, die bis zum Bild einer „Wirkungsumkehr“ reichen.

Literatur.

CERLETTI, A.: *Helvet. physiol. Acta* **4**, 589 (1946) — CERLETTI, A., F. HAERDI u. M. TAESCHLER: *Helvet. physiol. Acta* **9**, C5 (1951). — FLEISCH, A.: *Z. exper. Med.* **72**, 384 (1930). — KRAYER, O.: *J. Mt. Sinai Hosp.* **19**, 53 (1952). — VAN LEERSUM, E. C.: *Pflügers Arch.* **142**, 377 (1911). — ROTHLIN, E.: *Bull. schweiz. Akad. Med. Wiss.* **1**, 194 (1945). — ROTHLIN, E., u. A. CERLETTI: *Verh. dtsh. Ges. Kreislaufforschung* **15**, 158 (1949). — *Helvet. med. Acta* **17**, 3 (1950). — *Cardiologia (Basel)* **15**, 184 (1949/50).

Professor Dr. E. ROTHLIN,
Pharmakologisches Laboratorium der Sandoz-AG., Basel/Schweiz.